

### Ⅲ. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「エチプロール」の評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、単回投与後の血中濃度は8時間後（低用量群）及び24～48時間後（高用量群）に最高に達した。主な排泄経路は糞中であつた。組織内では肝、腎臓、腎脂肪、甲状腺、副腎及び皮膚・被毛から比較的高濃度で検出された。尿中からは代謝物 F,I,J,Q,R,S が、糞中からはエチプロール及び代謝物 B,E,H,I,J が検出された。主要代謝経路はスルホニル基の酸化又は還元、アルキル基の酸化である。

稲、綿及びピーマンを用いた植物体内運命試験が実施されており、玄米、綿実及びピーマン果実からはエチプロール、代謝物 B などが検出された。主要代謝経路はスルホキシドの酸化によるスルホン体（B）の生成であつた。

土壤中運命試験が実施されており、土壤中半減期は5～71日であつた。代謝物 B の湛水土壤中半減期は535日であつた。

水中光分解試験が実施されており、北緯35度、春における自然太陽光下の半減期は、1.3～2.0日であつた。

水稲、りんご及び茶を用いて、エチプロール及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、最高値は200g a.i./ha で1回散布し、最終散布後7日目に収穫した茶の3.18mg/kg であつたが、14日目、21日目にはそれぞれ2.45mg/kg、0.35mg/kg と減衰した。玄米からのエチプロール及び代謝物 B の検出値は全ての条件下で0.05mg/kg 以下であつた。

ホルスタイン種の雌泌乳牛を用いて、7日間連続強制経口投与による乳汁移行試験が実施されており、乳汁からエチプロール及び代謝物 B は検出されなかつた。

火山灰土及び鉍質土を用いて土壌残留試験が実施されており、エチプロールの半減期は3.9～28日、エチプロールと代謝物 B,C,D,E との合量では最長254日であつた。

急性経口 LD<sub>50</sub> は>7080mg/kg 体重、経皮 LD<sub>50</sub> はラット>2000mg/kg 体重、吸入 LC<sub>50</sub> はラットで>5.2mg/L であつた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで1.2mg/kg 体重/日、イヌで1.0mg/kg 体重/日であつた。神経毒性は認められなかつた。

ラットの慢性毒性/発がん性毒性試験で甲状腺腫瘍が、マウスの発がん性試験で肝腫瘍が認められたことから、甲状腺腫瘍及び肝腫瘍についてのメカニズム試験が実施された。

甲状腺腫瘍は、エチプロールの投与により、肝薬物代謝酵素が誘導され、T<sub>4</sub>の胆汁排泄が促進された結果、視床下部-下垂体-甲状腺軸系に変化が生じ、TSHが増加し甲状腺を持続的かつ過剰に刺激することで生じる間接的な原因によるものと考えられる。肝腫瘍は、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用したことが原因で生じたと考えられる。

甲状腺腫瘍及び肝腫瘍のメカニズムは上記のように考えられ、遺伝毒性試験においても生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍は非遺伝毒性メカニズムであり、閾値が存在すると考えられる。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで0.85mg/kg 体重/日、マウスで12.5mg/kg 体重/日、イヌで0.70mg/kg 体重/日であつた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 4.77mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 3mg/kg 体重/日、胎児で 10mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 0.5mg/kg 体重/日であった。いずれも催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異性試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝培養細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、結果は全て陰性であった。

各試験における無毒性量は表 9 のとおりである。

表 9 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
マウス	78 週間発がん性試験	雄：25.6mg/kg 体重/日 雌：12.5mg/kg 体重/日	
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：1.2mg/kg 体重/日 雌：1.5mg/kg 体重/日	
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：1.4mg/kg 体重/日 雌：8.4mg/kg 体重/日	神経毒性は認められない
	慢性毒性（52 週間）/発がん性（104 週間）併合試験	雄：0.85mg/kg 体重/日 雌：1.17mg/kg 体重/日	
	2 世代繁殖試験	親動物及び児動物： P 雄：4.77mg/kg 体重/日 P 雌：5.82mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雄：6.03mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雌：6.76mg/kg 体重/日	繁殖能に対する影響は認められない
	発生毒性試験	母動物：3mg/kg 体重/日 胎児：10mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	母動物及び胎児： 0.5mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄：1.0mg/kg 体重/日 雌：1.1mg/kg 体重/日	
	1 年間慢性毒性試験	雄：0.70mg/kg 体重/日 雌：0.76mg/kg 体重/日	

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日許容摂取量（ADI）を設定した。

ADI	0.005mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	23 日間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.5mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
暴露評価対象物質	エチプロール（親化合物のみ）

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボニトリル
C	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボキシアミド
D	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボキシアミド
E	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルチオ)-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボニトリル
F	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾール-4-スルホン酸
H	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボニトリル
I	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(カルボキシメチルスルホニル)-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボニトリル
J	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボニトリル
K	5-アミノ-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボニトリル
L	5-ホルミルアミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボニトリル
M	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルチオ)-1 <i>H</i> ピラゾール-3-カルボキシアミド
N	8-クロロ-3-エチルスルフィニル-6-トリフルオロメチル-4 <i>H</i> ピラゾール[1,5- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-2-カルボニトリル
O	2-シアノ-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4 <i>H</i> ピラゾール[1,5- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-3-スルホン酸
P	3-エチルスルフィニル-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4 <i>H</i> ピラゾール[1,5- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-2-カルボニトリル
Q	J のグルクロン酸抱合体
R	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-スルフィン酸
S	J の硫酸抱合体
U	3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ- $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>p</i> -トリル)-1,5,6,7-テトラヒドロピラゾール[4,3- <i>b</i> ][1,4]チアジジン-6-オン-4,4-ジオキソ
V	H の硫酸抱合体
W	5-アミノ-3-シアノ-1-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-スルホン酸
X	7-クロロ-5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -インダゾール-3-カルボキシアミド

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
BrdU	5-ブロモ-2-デオキシウリジン
BROD	ベンゾキシレゾルフィン-O-脱ベンジル化酵素
EROD	エトキシレゾルフィン-O-脱エチル化酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PROD	ペントキシレゾルフィン-O-脱ペンチル化酵素
PTU	プロピルチオウラシル
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<参照：試験一覧表>

- 1 農薬抄録エチプロール（殺虫剤）：バイエルクロップサイエンス（株）、2004年、未公表
- 2 <sup>14</sup>C 標識エチプロールを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：Inveresk Research（英）、1999年、未公表
- 3 エチプロール安全性評価資料（2回目）・回答資料：バイエルクロップサイエンス（株）、2004年、未公表
- 4 稲における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000年、未公表
- 5 綿における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000年、未公表
- 6 ピーマンにおける代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000年、未公表
- 7 好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 8 好気性土壌代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 9 嫌氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 10 代謝物 RPA097973[B]の嫌氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001年、未公表
- 11 土壌吸着試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 12 加水分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West, inc.（米）、1998年、未公表
- 13 水中光分解試験（滅菌緩衝液）（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000年、未公表
- 14 水中光分解試験（滅菌自然水）（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2002年、未公表
- 15 エチプロールの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2003年、未公表
- 16 エチプロールの作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2003年、未公表
- 17 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 18 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 19 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 20 エチプロールの乳汁への移行試験成績：（財）畜産生物科学安全研究所、2002年、未公表
- 21 エチプロールの土壌残留試験成績：アベンティスクロップサイエンスシオノギ（株）成東研究所、2001年、未公表
- 22 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997年、未公表
- 23 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997年、未公表
- 24 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited（英）、1998年、未公表
- 25 原体のラットを用いた急性経口毒性試験：バイエルクロップサイエンス（株）、2004年、未公表
- 26 動物、植物、土壌中代謝物 RPA097973（代謝物 B）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1999年、未公表

- 27 動物、植物、土壤中代謝物 RPA107566 (代謝物 E) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1999 年、未公表
- 28 動物、植物、土壤中代謝物 RPA112916 (代謝物 C) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001 年、未公表
- 29 動物、植物、土壤中代謝物 RPA112917 (代謝物 D) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001 年、未公表
- 30 植物中代謝物 RPA115369 (代謝物 K) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001 年、未公表
- 31 水中光分解代謝物 RPA157925 (代謝物 N) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2002 年、未公表
- 32 水中光分解代謝物 AE0764815 (代謝物 P) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2002 年、未公表
- 33 動物、植物、土壤中代謝物 RPA104615 (代謝物 F) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1993 年、未公表
- 34 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1997 年、未公表
- 35 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1997 年、未公表
- 36 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : CIT (仏)、1998 年、未公表
- 37 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000 年、未公表
- 38 イヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001 年、未公表
- 39 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science (英)、2001 年、未公表
- 40 イヌを用いた混餌投与による 1 年間経口投与毒性試験 (GLP 対応) : CIT (仏)、2001 年、未公表
- 41 ラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001 年、未公表
- 42 マウスを用いた 78 週間混餌投与発がん性試験 (GLP 対応) : CIT (仏)、2001 年、未公表
- 43 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Research Triangle Institute (米)、2001 年、未公表
- 44 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000 年、未公表
- 45 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000 年、未公表
- 46 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998 年、未公表
- 47 培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998 年、未公表
- 48 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998 年、

未公表

- 49 ラット肝培養細胞を用いた不定期DNA合成試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 50 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス (株)、2004年、未公表
- 51 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA097973 (代謝物 B) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1999年、未公表
- 52 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA107566 (代謝物 E) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1999年、未公表
- 53 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA112916 (代謝物 C) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 54 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA112917 (代謝物 D) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 55 植物中代謝物 RPA115369 (代謝物 K) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 56 水中光分解代謝物 RPA157925 (代謝物 N) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 57 水中光分解代謝物 AE0764815 (代謝物 P) の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2002年、未公表
- 58 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA104615 (代謝物 F) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (仏)、1993年、未公表
- 59 ラットを用いた過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
- 60 ラットを用いたサイロキシンの血中動態に対する影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
- 61 ラットを用いたサイロキシンの胆汁排泄に対する影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
- 62 マウスを用いた肝毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏)、2002年、未公表